



SEGURIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FEBUXOSTAT



Natalia Roldán Atienza

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



**SEGURIDAD CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON
FEBUXOSTAT**

TRABAJO FIN DE GRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA – GRADO EN FARMACIA

ÁREA DE PRÁCTICAS TUTELADAS

TUTORAS: MARÍA DEL MAR ORTA CUEVAS

ESTHER MÁRQUEZ SAAVEDRA

Natalia Roldán Atienza

Sevilla, Julio de 2020

RESUMEN

La gota es una enfermedad crónica curable provocada por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en articulaciones y otros tejidos, frecuentemente periarticulares. Este depósito es consecuencia directa de la hiperuricemia mantenida, y es reversible. Además, la gota se caracteriza por su asociación con diversas comorbilidades, así como el aumento del riesgo cardiovascular. Es más común en hombres y está fuertemente relacionada con la edad.

Su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas y el cuadro clínico puede variar en función del paciente, pudiendo ir desde una hiperuricemia asintomática hasta una gota tofácea crónica.

Según el cuadro clínico que se presente, el tratamiento se basará en medidas farmacológicas o no farmacológicas.

El tratamiento hipouricemiante de elección es el alopurinol. Este fármaco, a pesar de que es seguro y efectivo puede producir reacciones adversas graves, de ello el uso de febuxostat como terapia de segunda línea.

En noviembre de 2017 la Food and Drug Administration emitió un aviso sobre seguridad informando del aumento del riesgo de eventos cardiovasculares con febuxostat, en comparación con alopurinol. Posteriormente, en junio de 2019, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una alerta, en la que se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular grave (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable).

El objetivo de esta revisión es recopilar y analizar los resultados de diferentes ensayos (APEX, FACT, CONFIRMS, EXCEL, FOCUS, CARES y FAST) para evaluar la seguridad del febuxostat.

Estos resultados se han reflejado en la ficha técnica y prospecto del febuxostat. A pesar de ello, hoy en día, aún no hay estudios suficientes y hay que seguir investigando en dicho campo.

Palabras claves: hiperuricemia, febuxostat, alopurinol, ácido úrico, riesgo cardiovascular.

ABREVIATURAS

AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
APEX	Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat
AUs	Ácido úrico sérico
CARES	Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Comorbidities
CV	Cardiovascular
EXCEL	Febuxostat/Allopurinol Comparative Extension Long-term
FACT	Febuxostat versus Allopurinol Control Trial
FAST	Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial
FDA	Food and Drug Administration
FOCUS	Febuxostat Open-label Clinical Trial of Urate-Lowering Efficacy and Safety
HGPRT	Hipoxantina-guanina-fosfo-ribosiltransferasa
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucina
mg/día	Miligramo/día
mg/dL	Miligramo/decilitro
PRPP amidotransferasa	Fosforribosilpirofosfato amidotransferasa
PRPP sintetasa	Fosforribosilpirofosfato sintetasa
UMS	Urato monosódico
XO	Xantina oxidasa

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Definición de gota e hiperuricemia	1
1.2 Prevalencia e incidencia	2
1.3 Signos y síntomas	2
1.4 Patogenia.....	3
1.5 Factores de riesgo	4
1.6 Tratamiento no farmacológico.....	5
1.7 Tratamiento farmacológico.....	6
1.7.1 Ataques agudos	6
1.7.2 Correctores de hiperuricemia	8
1.7.3 Profilaxis	11
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	11
3. METODOLOGÍA.....	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
4.1 Estudio FACT.....	14
4.2 Estudio APEX	17
4.3 Estudio CONFIRMS	19
4.4 Estudio EXCEL	22
4.5 Estudio FOCUS.....	23
4.6 Estudio CARES	25
4.7 Estudio FAST	28
5. CONCLUSIONES	29
6. BIBLIOGRAFÍA	31

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de gota e hiperuricemia

La gota es la forma más habitual de artritis inflamatoria (Lindsey y Seoyoung, 2015). Es una enfermedad originada por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en articulaciones y otros tejidos, frecuentemente periarticulares. Este depósito es resultado directo de la hiperuricemia mantenida, y es reversible, puesto que cuando la uricemia se normaliza los cristales lentamente se disuelven y acaban por desaparecer; por ello se ha considerado a la gota como una enfermedad crónica curable (Pascual y Sivera, 2009).

La hiperuricemia es el aumento de la concentración de ácido úrico en sangre. La guía de Práctica Clínica para el manejo de la gota de la Sociedad Española de Reumatología define la hiperuricemia como “la presencia de una concentración plasmática de urato superior a 7.0 mg/dL ya que, en condiciones fisiológicas, el umbral de saturación se sitúa en 6.8 mg/dL” (Pérez, 2013).

Muchos autores (Zhu et al., 2011) coinciden en establecer diferentes valores en función del sexo y la edad (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de ácido úrico en sangre según sexo y edad.

	Hombres	Mujeres	Niños
Normal	3.5-7.0 mg/dL	2.6-5.7 mg/dl	3.0-4.0 mg/dL
Hiperuricemia	>7.0 mg/dL	>5.7 mg/dL	>4.0 mg/dL

La hiperuricemia es un requisito previo imprescindible, pero no suficiente para la deposición de cristales de UMS y desarrollar la consiguiente gota, no obstante, sólo un pequeño porcentaje de pacientes con hiperuricemia desarrolla gota (Pascual y Sivera, 2009). Es importante tener en cuenta que no todas las causas de hiperuricemia lo son de gota, ya que algunas no persisten en el tiempo lo suficiente para producir depósito de UMS (Sánchez y Faus, 2004) y que el riesgo de sufrir gota aumenta a medida que lo hace la uricemia (Tabla 2) (Álvarez y Alonso, 2014).

Tabla 2. Incidencia de gota por niveles séricos de ácido úrico (Engel et al., 2017).

Ácido úrico sérico (mg/dL)	Incidencia (%/año)
<7.0	0.1
7.0 – 8.9	0.5
≥ 9.0	4.9

Además de gota, la hiperuricemia se ha demostrado que causa disfunción del endotelio vascular dando lugar a complicaciones cerebrales, cardiovasculares, disfunción renal, hipertensión y enfermedad del hígado graso no alcohólico (Zhao et al., 2020).

La evidencia sugiere que la hiperuricemia y gota se relacionan con otras enfermedades, como litiasis renal, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y muerte prematura entre otras (Zhu et al., 2011).

1.2 Prevalencia e incidencia

La prevalencia general de gota es del 1 al 4% de la población. En los países occidentales, la prevalencia es del 3–6% en hombres y 1–2% en mujeres. La prevalencia aumenta hasta un 10% en hombres y un 6% en mujeres mayores de 80 años (Ragab et al., 2017) lo que la hace más frecuente en varones de edad avanzada.

La incidencia anual de gota es de un 2,68%, siendo en hombres de 2 a 6 veces más que en mujeres (Ragab et al., 2017).

A pesar de los avances en el conocimiento de la gota, la mejora en su diagnóstico y la existencia de fármacos hipouricemiantes muy eficaces, los estudios indican que la prevalencia e incidencia de hiperuricemia y gota están aumentando en las sociedades desarrolladas (Álvarez y Alonso, 2014). Se cree que estos aumentos pueden relacionarse con el incremento de la obesidad, estilo de vida, prolongación de la longevidad y el uso de diuréticos.

1.3 Signos y síntomas

El cuadro clínico de la gota incluye cuatro etapas:

- Hiperuricemia asintomática

Los niveles de ácido úrico están elevados, pero no existen síntomas.

- Artritis gotosa aguda

El ataque típico suele ser de inicio nocturno y se caracteriza por dolor intenso, calor, rubor, inflamación e incapacidad funcional articular (Fisterra, 2020).

Los ataques iniciales de gota frecuentemente afectan a una sola articulación (monoartritis), normalmente a la primera articulación metatarsofalángica o podagra. En otros pacientes puede

afectar a varias articulaciones (oligo o poliarticulares) aunque ocurre con poca frecuencia (Sánchez y Faus, 2004).

Se resuelve espontáneamente en el período aproximado de unos días a dos semanas (Finch y Kubler, 2016).

- Períodos intercríticos

Período entre ataques agudos en los cuales el paciente queda asintomático.

- Gota tofácea crónica

Cuando la hiperuricemia no se corrige y perdura durante años se producen depósitos de cristales de UMS en los tejidos denominados tofos. Como consecuencia, aparecen en las articulaciones nódulos palpables subcutáneos, bursales, tendinosos o periarticulares. La localización más común es la superficie cubital del antebrazo, los dedos de manos y pies y el hélix del pabellón auricular (Fisterra, 2020).

1.4 Patogenia

La gota es consecuencia directa de niveles elevados de ácido úrico en plasma. El ácido úrico es un ácido débil con un pKa de 5,75 (Sancho et al., 2000). A la concentración fisiológica se encuentra fundamentalmente en su forma ionizada que se presenta fundamentalmente en forma de UMS debido a la alta concentración de sodio existente en el compartimento celular (Sancho et al., 2000).

Los niveles elevados de ácido úrico, es decir, la hiperuricemia mantenida, conduce a la deposición de cristales de UMS en tejidos, siendo éstos los responsables de las manifestaciones clínicas (Gómez-Puerta, 2011).

A su vez, la hiperuricemia es resultado de una alteración del metabolismo de nucleótidos, concretamente es una alteración debida al ácido úrico, producto final del metabolismo de las purinas (Engel et al., 2017). Las purinas pueden proceder de la alimentación o de la síntesis de novo.

La hiperuricemia puede ser causada por un incremento en la producción de ácido úrico o por una disminución en su excreción (Engel et al., 2017).

Según los mecanismos patogénicos podemos diferenciar dos tipos de gota (Sánchez y Faus, 2004):

- Gota primaria: alteración directa del metabolismo de las purinas
 - Mutaciones en PRPP sintetasa
 - Mutaciones en PRPP amidotransferasa
 - Déficit de la enzima HGPRT
- Gota secundaria: consecuencia de otras patologías
 - Fármacos: salicilatos a dosis bajas, diuréticos o citostáticos
 - Intoxicación con plomo
 - Insuficiencia renal
 - Sobrealimentación con dietas ricas en purinas
 - Ingesta excesiva de alcohol
 - Enfermedades hematológicas, psoriasis, neoplasias

1.5 Factores de riesgo

Los posibles factores de riesgo que incrementan la posibilidad de sufrir gota pueden ser modificables o no modificables (Tabla 3).

Tabla 3. Factores predisponentes de gota.

NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Genética	Dieta y consumo de alcohol***
Edad y sexo*	Obesidad
Raza**	Fármacos
Insuficiencia renal crónica	

*El aumento de la edad está asociado con un mayor riesgo de hiperuricemia y gota. La prevalencia en la población menor de 65 años es de 4 a 6 veces más común en varones que en mujeres **Numerosos estudios muestran que determinadas razas presentan un mayor riesgo de gota ***Dietas ricas en purinas de origen animal y el alcohol aumentan el riesgo de padecer gota, aunque depende del tipo y la cantidad de bebida alcohólica (Lindsey y Seoyoung, 2015).

1.6 Tratamiento no farmacológico

Tras el diagnóstico de gota, el primer escalón terapéutico es instaurar una serie de medidas higiénico-dietéticas con el propósito de disminuir la concentración de ácido úrico en suero.

Estas medidas pueden ser consideradas por sí solas o bien acompañar al tratamiento farmacológico. Además, estas medidas contribuyen a una disminución de las enfermedades asociadas y a mejorar la salud general del paciente.

La educación en salud es un elemento muy importante del tratamiento puesto que la hiperuricemia puede aumentar con las con las tendencias de estilo de vida y es fundamental proporcionar información al paciente sobre su enfermedad.

El médico debe de informar al paciente de la importancia y de los posibles efectos secundarios, así como la posibilidad de un aumento de los ataques agudos durante el tratamiento hipouricemiante y de la importancia de no suspender el tratamiento y conseguir una adecuada adherencia.

Además, el médico debe considerar las enfermedades concomitantes, tratarlas adecuadamente y evitar fármacos que eleven los niveles de uricemia como diuréticos.

A continuación, se exponen los puntos clave en los que se debe instruir al paciente:

Alimentación: Hay que evitar alimentos ricos en purinas de origen animal (carnes rojas, mariscos, pescado). También conviene limitar refrescos y bebidas edulcoradas (ricas en fructosa) (Álvarez y Alonso, 2014).

Por otro lado, hay que aumentar la ingesta de lácteos (en especial desnatados), café (incluyendo el descafeinado), verduras, legumbres y frutas ya que parecen tener un efecto protector y purinas de origen vegetal que parecen no afectar a los niveles de ácido úrico (Álvarez y Alonso, 2014).

A pesar de recomendar alimentos bajos en purinas, su efecto hipouricemiante es limitado y su beneficio es escaso, a lo que se suma la dificultad de cumplimiento por parte del paciente.

Alcohol: La toma de alcohol aumenta los niveles séricos de urato, por lo que debe de suprimirse.

Hay que tener en cuenta que hay diferencias en función del tipo y la cantidad de bebida alcohólica consumida. La cerveza y licores se asocian a un mayor riesgo de gota, pero el vino en cantidades moderadas parece no afectar y además ejerce un papel protector sobre el riesgo cardiovascular (Álvarez y Alonso, 2014).

Ejercicio físico y control de peso: se debe de practicar ejercicio regular adaptado a las posibilidades de los pacientes y en casos de sobrepeso es muy importante la disminución del peso. Numerosos estudios confirman que el riesgo de gota es menor en hombres activos físicamente y con peso corporal normal (Williams, 2014).

Tabaquismo: Aunque no hay evidencia directa para apoyar el tabaquismo como factor de riesgo de gota, éste está fuertemente asociado con malos hábitos como el consumo de alcohol que a su vez sí agrava la gota. El tabaco es un factor de riesgo cardiovascular, así como de muchas otras enfermedades y comorbilidades asociadas a la gota, por lo que se aconseja su deshabitación (Zhang et al., 2006).

Manejo del dolor: El paciente debe ser informado para poder actuar correctamente tras la aparición de los primeros síntomas del ataque agudo (Pérez, 2013). Durante este episodio se debe recomendar al paciente reposo absoluto, elevación de la articulación y uso de bolsas de hielo y compresas frías en la zona afectada (Engel et al., 2017).

1.7 Tratamiento farmacológico

El abordaje terapéutico va a ser diferente si se trata de un ataque agudo o si el objetivo a largo plazo es reducir la uricemia.

No obstante, pese a ser necesario un tratamiento farmacológico, no se pueden olvidar las medidas no farmacológicas ya comentadas para un correcto abordaje.

1.7.1 Ataques agudos

Los ataques agudos de gota son causa de la reacción inflamatoria que se produce en las articulaciones (Sánchez y Faus, 2004). El objetivo va a ser calmar el dolor y la inflamación de forma inminente con el uso de antiinflamatorios (Finch y Kubler, 2016).

En general, se debe comenzar la terapia antiinflamatoria inmediatamente, preferiblemente en las 12 a 24 horas posteriores al inicio del episodio agudo de gota (Engel et al., 2017).

El tratamiento de primera línea va a depender del tipo de paciente, comorbilidades y tratamientos concomitantes. Los fármacos indicados son (AEMPS, 2020):

A. COLCHICINA

Mecanismo de acción: Produce una respuesta inmediata en los ataques de gota, debido a que se reduce la reacción inflamatoria producida por los cristales de urato. Este efecto se debería a diferentes acciones, incluida la reducción de la movilidad de los leucocitos.

También produce inhibición de la fagocitosis de los microcristales de urato, con la disminución de producción de ácido láctico, lo que mantiene un pH local normal. La acidez favorece la precipitación de los cristales de urato, que es la causa de la crisis gotosa. No posee actividad analgésica ni tiene efecto sobre las concentraciones plasmáticas o la eliminación de ácido úrico (AEMPS, 2020 [1]).

Indicación terapéutica: Tratamiento de ataques agudos de gota, tratamiento de la gota crónica y profilaxis de ataques agudos por inicio del tratamiento con movilizadores del ácido úrico (AEMPS, 2020 [1]).

B. AINE

Mecanismo de acción: Inhiben la prostaglandina sintetasa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, aunque el mecanismo exacto de la acción antiinflamatoria se desconoce (AEMPS, 2020 [2]).

Indicación terapéutica: Alivio de los síntomas y signos de la artritis reumatoide, artrosis, episodios agudos de gota, espondilitis anquilosante, síndromes reumatoides y dismenorrea, así como en aquellas alteraciones musculoesqueléticas que cursan con dolor e inflamación (AEMPS, 2020 [2]).

C. PREDNISONA

Mecanismo de acción: Glucocorticoide que induce la síntesis de lipocortina-1, que inhibe la activación de la fosfolipasa A2, enzima que libera los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos y factor de agregación plaquetaria (PAF), todos ellos mediadores del proceso inflamatorio (AEMPS, 2020 [3]).

Indicación terapéutica: Enfermedades reumáticas articulares y musculares como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis gotosa aguda (AEMPS, 2020 [3]).

D. INHIBIDORES DE IL-1: CANAKINUMAB

Mecanismo de acción: Anticuerpo monoclonal anti-interleucina humana-1 β (IL-1 β) del isotipo igG1/k humano. Se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 β humana y neutraliza la actividad biológica de la misma, mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen introducida por IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios (AEMPS, 2020 [4]).

La IL-1 es una citocina proinflamatoria clave, que interviene en muchas respuestas celulares entre ellas aquellas importantes en la producción de mediadores inflamatorios y la inflamación sinovial.

Indicación terapéutica: Tratamiento sintomático de pacientes adultos con ataques frecuentes de gota artrítica (al menos 3 ataques en los 12 meses previos) en los cuales está contraindicado el tratamiento con AINE y colchicina, no está tolerado, o no responden adecuadamente, y en los cuales no son adecuadas las series repetidas de corticoides (AEMPS, 2020 [4]).

1.7.2 Correctores de hiperuricemia

El objetivo de estos fármacos es la normalización de los niveles de uricemia, manteniendo el ácido úrico sérico a valores < 6.0 mg/dL en la mayoría de los casos. Al normalizarse los niveles de uricemia se inhibe la formación de nuevos cristales y se consigue la disolución de los cristales de UMS y por tanto la desaparición de la enfermedad.

Una vez disueltos los cristales de UMS, es importante mantener la uricemia en valores normales para evitar la aparición de nuevos cristales por lo que es imprescindible la educación en salud de los pacientes.

Al inicio del tratamiento hipouricemiente se pueden desencadenar ataques agudos, por ello no se debe comenzar, suspender o modificar el tratamiento hipouricemiente durante un ataque de gota (Gómez y Macaró, 2003).

El tratamiento hipouricemiente no está indicado en personas con hiperuricemia asintomática y con función renal normal. Esta terapia sólo se debe valorar en los siguientes casos (Finch y Kubler, 2016):

- Presencia de tofos
- Dos o más ataques al año
- Urolitiasis
- Artropatía
- Enfermedad renal crónica (etapa 2, 3 o 4)
- Sobreproducción conocida de ácido úrico durante quimioterapia, utilización de citostáticos o discrasias sanguíneas

1.7.2.1 Fármacos uricostáticos

A. ALOPURINOL

Mecanismo de acción: Es un análogo de purinas que inhibe de la XO. Alopurinol y su principal metabolito oxipurinol disminuyen el nivel de ácido úrico en plasma y en orina por inhibición de la XO, enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico reduciendo la cantidad final de ácido úrico (AEMPS, 2020 [5]).

Indicación terapéutica: Tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones son artritis gotosa, tofos cutáneos, y/o afección renal con depósito de cristales o formación de cálculos (AEMPS, 2020[5]).

B. FEBUXOSTAT

Mecanismo de acción: Es un inhibidor no purínico potente y selectivo de la XO. Ejerce su efecto terapéutico disminuyendo la concentración de ácido úrico en plasma y en orina mediante la inhibición de las formas oxidada y reducida de la XO, enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico (AEMPS, 2020 [6]).

Indicación terapéutica:

- Tratamiento de la hiperuricemia crónica en adultos en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa) (AEMPS, 2020 [6]).
- Prevención y el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes adultos sometidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas con un riesgo de intermedio a alto de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT). Dosis recomendada de 120 mg/día (AEMPS, 2020 [6]).

1.7.2.2 Fármacos uricosúricos

A. BENZBROMARONA

Mecanismo de acción: Benzbromarona inhibe de forma potente y selectiva el transportador tubular renal URAT1, inhibiendo por tanto la reabsorción tubular renal de ácido úrico incrementando su aclaramiento renal. También puede aumentar la eliminación intestinal del mismo (AEMPS, 2020 [7]).

Indicación terapéutica: Es un medicamento hepatotóxico de uso restringido y por tanto está indicado únicamente en pacientes que no respondan o no toleren el tratamiento con alopurinol en alguna de las siguientes situaciones (AEMPS, 2020 [7]):

- Pacientes con gota severa (gota poliarticular o gota tofácea) en los que es imprescindible el control de la hiperuricemia
- Hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min
- Hiperuricemia en pacientes con trasplante renal.

En pacientes con intolerancia a la benzbromarona podrían ser convenientes otros uricosúricos, como el probenecid y la sulfipirazona (no comercializados en España, por lo que requieren autorización como medicación extranjera).

1.7.2.3 Fármacos uricolíticos

A. RASBURICASA

Mecanismo de acción: Cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico a alantoína, un producto hidrosoluble, que se excreta fácilmente por vía renal (AEMPS, 2020 [8]).

Indicación terapéutica: Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir la insuficiencia renal aguda en adultos, niños y adolescentes (de entre 0 y 17 años) con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápidas al inicio de la quimioterapia (AEMPS, 2020 [8]).

B. LESINURAD

Mecanismo de acción: Inhibidor selectivo de la reabsorción de ácido úrico que inhibe al transportador de ácido úrico URAT1. Al inhibir el URAT1, aumenta la excreción de ácido úrico y, por lo tanto, disminuye el AU. Inhibe también al OAT4, un transportador de ácido úrico implicado en la hiperuricemia inducida por los diuréticos (AEMPS, 2020 [9]).

Indicación terapéutica: En combinación con un inhibidor de la XO, está indicado en adultos para el tratamiento adyuvante de la hiperuricemia en pacientes con gota (con o sin tofos) que no han alcanzado las concentraciones séricas de ácido úrico deseadas con una dosis adecuada de un inhibidor de la XO en monoterapia (AEMPS, 2020 [9]).

1.7.3 Profilaxis

El inicio del tratamiento hipouricemiante debe siempre ir precedido de un tratamiento profiláctico durante los 3-6 primeros meses para evitar nuevos ataques agudos (Sánchez y Faus, 2004). Este tratamiento profiláctico consiste en la administración de 0,5 a 1 mg diarios de colchicina (en pacientes que no lo toleran o está contraindicado, otra opción es administrar un AINE).

Son muchas las Guías de Práctica Clínica publicadas por diferentes sociedades científicas a nivel mundial, como la British Society for Rheumatology de 2007 (Jordan et al., 2007), la del American College of Rheumatology de 2012 (Khanna et al., 2012), la European League Against Rheumatism (EULAR) (Richette et al., 2017) las que establecen las recomendaciones de tratamiento de la gota. Todas coinciden en recomendar a los inhibidores de la XO como tratamiento de primera línea para tratar la gota crónica con hiperuricemia, siendo el alopurinol y febuxostat los inhibidores de la XO más usados (Zhao et al., 2020).

En noviembre de 2017 la FDA emitió una nota de seguridad advirtiendo de la publicación de los resultados preliminares de un ensayo clínico de seguridad en el que se observaba el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares mortales en pacientes con gota tratados con febuxostat en comparación con los tratados con alopurinol.

Posteriormente, en junio de 2019, la AEMPS publicó una alerta de seguridad en el mismo sentido, desaconsejando el uso de febuxostat en pacientes con gota con antecedentes de patología cardiovascular grave (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), a raíz de la publicación de los resultados del ensayo clínico CARES. Por todo ello, consideramos necesario realizar una evaluación rigurosa de la bibliografía sobre los riesgos de la utilización de febuxostat en el tratamiento de gota en este grupo de pacientes.

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo principal de esta revisión fue:

- Evaluar el riesgo cardiovascular de febuxostat en pacientes con gota en tratamiento para la reducción de urato en comparación con alopurinol y en concreto revisar los datos publicados sobre el riesgo cardiovascular de febuxostat en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Para lo que nos planteamos los siguientes objetivos secundarios:

- Analizar los estudios de seguridad existentes sobre el uso de febuxostat y alopurinol en la terapia reductora de urato en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.
- Revisar la eficacia de febuxostat en comparación con alopurinol en el tratamiento de pacientes con gota.

3. METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo se ha efectuado una revisión bibliográfica de artículos científicos desde el 1 de marzo al 1 de mayo de 2020 en las bases de datos Pubmed, Fisterra, Google Académico, Dialnet y Elsevier.

El acceso a estas bases de datos fue mediante el Catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla (Catálogo FAMA: <http://fama.us.es/>).

Las palabras claves utilizadas fueron los siguientes términos: “hyperuricemia”, “gout” y “febuxostat”.

Se examinaron todos los títulos y resúmenes de las referencias publicadas de libre acceso en los últimos 15 años y se realizó un cribado manual de toda la literatura identificada. También se consultaron las referencias bibliográficas más relevantes citadas en los artículos seleccionados inicialmente y la Guía de Práctica Clínica para el manejo de la gota de la Sociedad Española de Reumatología.

Primero se recopiló la información relevante de la gota (fisiopatología, prevalencia, incidencia, tratamiento, etc) y posteriormente se procedió a la búsqueda específica de los ensayos clínicos llevados a cabo con febuxostat y alopurinol.

Los criterios de exclusión han sido idioma diferente al español o inglés y los que en el resumen no tenían información relevante.

Los mecanismos de acción e indicaciones terapéuticas de los fármacos de interés para este trabajo, fueron consultados en el Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Una vez buscados todos los recursos se fueron introduciendo en el gestor para referencias bibliográficas “Mendeley” facilitando la gestión de todas las referencias.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los inhibidores de la XO son la base del tratamiento reductor de urato y pueden producir riesgo CV (Zhang et al., 2018).

Actualmente, alopurinol es el fármaco de primera línea en pacientes con sobreproducción de ácido úrico (Sánchez y Faus, 2004), no obstante, el febuxostat debe valorarse en pacientes con intolerancia al alopurinol, en pacientes que no consigan controlar la enfermedad con otros fármacos hipouricemiantes. Además, el alopurinol es un fármaco que requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y, dado que febuxostat no requiere ajustes en casos de insuficiencia leve o moderada, puede valorarse su uso también en este grupo de pacientes (en aquellos con aclaramiento de creatinina >30 mL/min) y debe utilizarse antes que los medicamentos uricosúricos en pacientes con nefrolitiasis (Gómez-Puerta, 2011).

➤ ALOPURINOL

Se recomienda iniciar con una dosis baja (100 mg/día) y aumentarla a intervalos semanales en 100 mg/día, hasta que se consiga un nivel de ácido úrico en suero de 6.0 mg/dL o menor, pero sin exceder la dosis máxima recomendada (800 mg/día) (Peral et al., 2018). En la figura 1 se muestra la estructura química del alopurinol.

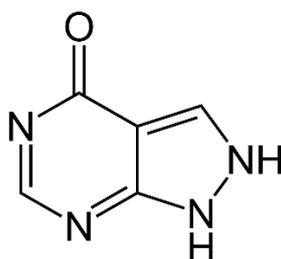


Figura 1. Estructura molecular de alopurinol (Gómez-Puerta, 2011).

A pesar de que es seguro y efectivo puede producir reacciones graves de hipersensibilidad como el síndrome de hipersensibilidad a alopurinol, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. El tratamiento se debe interrumpir tan rápido como aparezca una erupción cutánea o cualquier evidencia de hipersensibilidad (AEMPS, 2020 [6]).

Además, se ha recomendado la disminución de la dosis de alopurinol en pacientes con insuficiencia renal, pero no existen ensayos clínicos que confirmen que la reducción de dosis limite los riesgos de toxicidad, y el ajuste de la dosis a la baja con frecuencia da lugar a que no se alcance la meta de reducción de urato (Becker et al., 2009).

➤ FEBUXOSTAT

Las dosis iniciales recomendadas de febuxostat son 80 mg/día, aumentando si es necesario a 120 mg/día después de 2 a 4 semanas hasta conseguir el objetivo terapéutico (AUs < 6.0 mg/dL) (AEMPS, 2020g). En la figura 2 se muestra la estructura química del febuxostat.

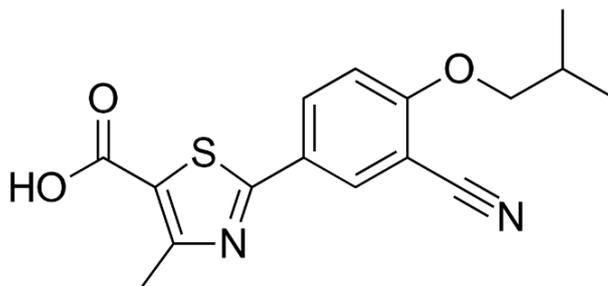


Figura 2. Estructura molecular de febuxostat (Gómez-Puerta, 2011).

Como hemos expuesto anteriormente, la AEMPS no aconseja el tratamiento con febuxostat en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable) porque se ha observado un aumento de eventos cardiovasculares (AEMPS, 2020 [7]).

La hiperuricemia y la gota están asociados a un mayor riesgo de enfermedades CV, pero no está claro si este riesgo se debe a la inflamación que se produce en los pacientes con gota o si se debe a la hiperuricemia (Yen et al., 2020). Esto complica la interpretación de los efectos secundarios CV de los fármacos usados para la gota (Zhao et al., 2020).

Además, los datos de numerosos ensayos de eficacia y seguridad demuestran un mayor número de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con febuxostat en comparación a alopurinol u otros medicamentos (Gómez-Puerta, 2011).

A continuación, exponemos los datos obtenidos de diferentes estudios:

4.1 Estudio FACT

El ensayo clínico FACT (*Febuxostat versus Allopurinol Control Trial*) (Becker et al., 2005), es un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado y doble ciego cuya finalidad es comparar la eficacia y seguridad de febuxostat frente a la de alopurinol en adultos con gota y niveles de ácido úrico superiores a 8.0 mg/dL. Se incluyeron 760 pacientes con gota y concentraciones de urato sérico de al menos 8.0 mg/dL. Los sujetos habían tenido gota durante una media de 12 años. La edad media, proporción de sexos, distribución racial, concentración media de urato sérico e historia o presencia de tofos fueron similar en los tres grupos incluidos.

Los pacientes, que ya estaban en terapia para reducir el urato, se sometieron a una etapa de lavado de 2 semanas y se aleatorizaron en dos grupos para recibir febuxostat o alopurinol una vez al día durante 52 semanas.

- Grupo 1: 253 pacientes recibieron 300 mg de alopurinol.
- Grupo 2: 256 pacientes recibieron 80 mg de febuxostat y 251 recibieron 120mg.

Todos los pacientes recibieron profilaxis contra los ataques de gota con naproxeno o colchicina durante el período de lavado y las primeras 8 semanas de tratamiento.

Se programaron exámenes a los pacientes a las 2 semanas, 4 semanas y mensualmente.

La variable principal fue conseguir una concentración sérica de urato de menos de 6.0 mg/dL en las últimas tres visitas mensuales. Las variables secundarias incluyeron la proporción de sujetos con niveles de urato sérico de menos de 6.0 mg/dL en cada visita y la reducción porcentual desde el inicio en la concentración de urato sérico en cada visita. Otras variables secundarias fueron la reducción porcentual con respecto al valor basal en el área del tofo, la evolución en el número de tofos en cada visita y la cantidad de sujetos que necesitaron tratamiento por brotes agudos de gota de las semanas 9 a 52.

Los resultados obtenidos a las 52 semanas de estudio fueron:

- La variable principal se consiguió en el 53% de los pacientes que recibieron 80 mg de febuxostat, el 62% de los que recibieron 120 mg de febuxostat y el 21% de los que recibieron 300 mg alopurinol ($P < 0.001$ para cada grupo de febuxostat frente al grupo de alopurinol).
- En la semana 2 de estudio el porcentaje de sujetos con concentraciones séricas de urato inferiores a 6.0 mg/dL fue significativamente mayor en los grupos que recibieron febuxostat que en el grupo que recibió alopurinol ($P < 0,001$). Estas diferencias se mantuvieron en todas las visitas hasta la semana 52 ($P < 0,001$).
- La disminución porcentual media de la concentración sérica basal de urato en la visita final fue también mayor en ambos grupos de febuxostat que en el grupo de alopurinol (74% de los pacientes que recibieron 80 mg de febuxostat, 80% de los pacientes que recibieron 120 mg de febuxostat y 36% que recibieron 300 mg alopurinol).
- Durante el periodo de 8 semanas de profilaxis de tratamiento el porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento para brotes de gota fue significativamente mayor en el grupo de febuxostat de 120 mg comparado con los otros dos grupos.

- La incidencia de brotes de gota durante las semanas 9 a 52 fue similar en todos los grupos: 64% de los pacientes que recibieron 80 mg de febuxostat, el 70% de los que recibieron 120 mg de febuxostat y el 64% de los recibir alopurinol (P = 0.99 para 80 mg de febuxostat frente a alopurinol; P = 0.23 para 120 mg de febuxostat frente a alopurinol).
- La reducción media en el área del tofo fue del 83% en los pacientes que recibieron 80 mg de febuxostat y del 66% en los que recibieron 120 mg de febuxostat, en comparación con el 50% en aquellos que recibieron alopurinol (P = 0.08 para 80 mg de febuxostat vs. alopurinol; P = 0.16 para 120 mg de febuxostat vs. Alopurinol).
- La incidencia de reacciones adversas fue similar en los tres grupos de tratamiento. Los eventos adversos incluyeron anomalías en la prueba de la función hepática, diarrea, dolor de cabeza, signos y síntomas relacionados con las articulaciones, musculoesqueléticos y conectividad.
- Cuatro de los 507 pacientes en los dos grupos de febuxostat y ninguno de los 253 pacientes en el grupo de alopurinol murieron; todas las muertes fueron por causas que los investigadores consideraron que no tenían relación con los fármacos del estudio (P = 0.31 para la comparación entre los grupos combinados de febuxostat y el grupo de alopurinol).
- 88 sujetos en el grupo de febuxostat 80 mg, 98 en el grupo de febuxostat 120 mg y 66 en el grupo alopurinol interrumpieron el estudio. El cumplimiento fue similar en todos los grupos (95% a 95,5%). Las causas más frecuentes de interrupción del tratamiento fueron la pérdida de seguimiento, los acontecimientos adversos y los ataques de gota. El evento adverso más común fueron los resultados anormales de las pruebas de función hepática que condujo a la retirada de 5 pacientes que recibieron 80 mg de febuxostat, 7 que recibieron 120 mg de febuxostat y 1 que recibió alopurinol (P=0.04 para la comparación entre los grupos de 120 mg de febuxostat y alopurinol). 4 sujetos que recibieron 80 mg de febuxostat, 4 que recibieron 120 mg de febuxostat y 1 que recibió alopurinol suspendieron el estudio debido a erupciones cutáneas.
- En este ensayo clínico, no se recogieron eventos cardiovasculares entre las reacciones adversas más comunes en ninguno de los grupos.

4.2 Estudio APEX

El ensayo clínico APEX (*Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat*) (Schumacher et al., 2008), es un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo cuyo propósito es comparar la eficacia y seguridad para reducir el urato de febuxostat, alopurinol y placebo en un grupo grande de sujetos con hiperuricemia y gota, incluyendo personas con insuficiencia renal.

Se realizó en 1.072 pacientes de ambos sexos, aunque la mayoría fueron hombres (98%) de entre 45 y 65 años con hiperuricemia (urato sérico > 8.0 mg/dL) y gota, incluidas personas con insuficiencia renal.

Posteriormente a una etapa de lavado de 2 semanas para aquellos que recibieron tratamiento previo, los sujetos fueron aleatorizados en una relación 2:2:1:2 a febuxostat una vez al día 80 mg, febuxostat 120 mg, febuxostat 240 mg, alopurinol o placebo durante 28 semanas. La dosis de alopurinol fue dependiente de la función renal (los sujetos con función renal normal recibieron 300 mg, mientras que los sujetos con insuficiencia renal recibieron 100 mg).

Se administró colchicina o naproxeno durante el período de lavado para sujetos que recibieron tratamientos previos para reducir el urato o al azar para sujetos que no recibieron tratamiento previo, y se continuó durante las primeras 8 semanas del estudio como profilaxis.

Se programaron visitas cada 4 semanas.

La variable principal fue la proporción de sujetos con los últimos 3 niveles séricos de urato < 6.0 mg/dL. Las variables secundarias incluyeron la proporción de sujetos con un nivel sérico de urato < 6.0 mg/dL en cada visita, la reducción porcentual del urato sérico desde el inicio de cada visita, la proporción de sujetos que necesitan tratamiento para un brote de gota auto-notificado entre las semanas 8 y 28, la disminución del número de tofos en cada visita para sujetos con tofos palpable al inicio, y reducción porcentual del tamaño del tofo primario en cada visita en aquellos sujetos con un tofo palpable primario al inicio.

Los resultados obtenidos fueron:

- Mayor porcentaje ($P \leq 0.05$) de sujetos tratados con febuxostat 80 mg (48%), 120 mg (65%) y 240 mg (69%) alcanzaron la variable principal en comparación con alopurinol 300 mg (22%) y placebo (0%). Un porcentaje significativamente más alto ($P < 0.05$) de pacientes con insuficiencia renal tratados con febuxostat 80 mg (44%), 120 mg (45%) y

240 mg (60%) alcanzó la variable principal comparado con los tratados con 100 mg de alopurinol (0%).

- En la semana 28, 76% de los pacientes tratados con febuxostat 80 mg, 87% con febuxostat 120 mg y 94% con febuxostat 240 mg alcanzaron niveles séricos de urato 6.0 mg/dL, mientras que 41% de los tratados con alopurinol y 1% de los tratados con placebo alcanzaron el mismo objetivo. En la visita final se observaron tasas de éxito similares.
- Ninguno de los sujetos con insuficiencia renal que recibieron alopurinol 100 mg alcanzó niveles séricos de urato de 6.0 mg/dL en la semana 28 o en las visitas finales.
- Tanto en la semana 28 como en las visitas finales, todas las dosis de febuxostat produjeron significativamente ($P \leq 0,05$) mayores disminuciones porcentuales de los niveles basales de urato (48% y 45% para 80 mg, 55% y 52% para 120 mg, 68% y 66% para 240 mg en la semana 28 y visitas finales, respectivamente) comparado con alopurinol (34% y 34%, respectivamente) y placebo (4% y 3%, respectivamente).
- Entre las semanas 8 y 28, no se produjeron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sujetos que requirieron tratamiento por brotes de gota. En contraste, durante las primeras 8 semanas del estudio, mayores proporciones ($P \leq 0.05$) de sujetos que recibieron febuxostat 120 mg (36%) y 240 mg (46%) requirieron tratamiento necesario para las crisis de gota en comparación con los que reciben febuxostat 80 mg (28%), alopurinol (23%), o placebo (20%).
- La media de cumplimiento fue similar entre todos los grupos de tratamiento y osciló entre 95,8 y 97,8%.
- Las proporciones de sujetos que experimentaron acontecimientos adversos graves fueron similares en todos los grupos. El efecto adverso grave más frecuente observado en todos los grupos de tratamiento fueron los eventos cardiovasculares (dolor torácico, enfermedad coronaria arterial, infarto de miocardio y fibrilación auricular). Estos eventos se registraron en 1 paciente que recibió placebo, 5 pacientes que recibieron 80 mg de febuxostat, 5 que recibieron 120 mg de febuxostat y 2 que recibieron febuxostat 240 mg y alopurinol 300 mg. Todos estos sujetos tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular y/o factores de riesgo. Por último, de todos los enfermos que sufrieron eventos adversos graves, sólo uno de ellos se consideró relacionado con el fármaco.
- No hubo muertes comunicadas durante el estudio.

4.3 Estudio CONFIRMS

El ensayo clínico CONFIRMS (Becker et al., 2010) es un ensayo de fase III, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado cuya finalidad es comparar la eficacia y seguridad de febuxostat frente a alopurinol en sujetos con gota y urato sérico ≥ 8.0 mg/dL en un ensayo de seis meses de seguimiento.

Se realizó en un total de 2.268 sujetos de 18 a 85 años con diagnóstico de gota y urato sérico > 8.0 mg/dL. Al menos el 35% de los sujetos presentaron insuficiencia renal.

Los sujetos fueron aleatorizados para recibir diariamente febuxostat 40 mg (757 sujetos), febuxostat 80 mg (756), alopurinol 300 mg (610) o alopurinol 200 mg (145) (sólo sujetos con insuficiencia renal moderada). En total, 418 sujetos interrumpieron prematuramente el tratamiento.

Los sujetos con recibieron tratamiento previo se sometieron a un periodo de lavado de 30 días.

Durante todo el ensayo (seguimiento de 6 meses), todos los sujetos recibieron profilaxis con colchicina o naproxeno.

La variable principal de eficacia fue la proporción de sujetos en cada grupo de tratamiento con AUs < 6.0 mg/dL en la visita final. Las variables secundarias de eficacia fueron la proporción de sujetos con insuficiencia renal leve o moderada y AUs final < 6.0 mg/dL; y la proporción de sujetos con AUs < 6.0 mg/dL, < 5.0 mg/dL, y < 4.0 mg/dL en cada visita.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- Las proporciones de sujetos que alcanzaron el desenlace primario (AUs < 6.0 mg/dL), fueron 45,2%, 67,1% y 42,1% en los grupos de febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg y alopurinol respectivamente.
- Febuxostat 40 mg fue estadísticamente no inferior al alopurinol, pero la tasa de respuesta con febuxostat 80 mg fue superior a ambos ($P < 0.001$).
- En sujetos con insuficiencia renal, la tasa de respuesta en el grupo de febuxostat 80 mg (71,6%) excedió significativamente a los observados en el febuxostat 40 mg (49,7%) y alopurinol (42,3%) ($P < 0.001$, para cada comparación). Además, en el grupo de sujetos con insuficiencia renal, la tasa de respuesta en el grupo de febuxostat 40 mg fue significativamente superior a la del grupo de alopurinol 300/200 mg ($P = 0.021$).
- En cualquier punto final AUs (< 6.0 mg/dL, < 5.0 mg/dL, o < 4.0 mg/dL) y en cualquier visita programada, una proporción significativamente mayor de sujetos que recibieron

febuxostat 80 mg alcanzó el punto final objetivo que los sujetos que recibieron febuxostat 40 mg o alopurinol ($P < 0.001$).

- Mayores proporciones de sujetos en el grupo de febuxostat 40 mg que el grupo de alopurinol alcanzaron AUs < 6.0 mg/dL (en la visita del mes 2; $P = 0.031$) y < 5.0 mg/dL (en visitas de dos y seis semanas; $P \leq 0.05$), pero no se observaron diferencias significativas en otras visitas.
- No hubo diferencias entre los grupos de febuxostat 40 mg y alopurinol en el logro de AUs < 4.0 mg/dL.
- Las tasas de ataques agudos de gota que requirieron tratamiento se presentaron en el 10% al 15% de los sujetos en todos los grupos de tratamiento durante cada uno de los dos primeros meses de tratamiento, pero disminuyeron lentamente durante el curso posterior del ensayo.
- Las tasas de eventos adversos no difieren en los grupos de tratamiento y de igual modo en sujetos con insuficiencia renal.
- Los eventos adversos graves de mayor frecuencia ($>0.1\%$ de los enfermos) fueron infecciones bacterianas inespecíficas, enfermedad arterial coronaria, eventos coronarios isquémicos, infecciones del trasto respiratorio inferior y cáncer de próstata.
- Se notificó al menos un evento adverso CV en el 5% de todos los sujetos: 5%, 5% y 6% de los pacientes en los grupos de febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg y alopurinol, respectivamente. No se encontraron diferencias entre la tasa de eventos CV entre los grupos. Se identificaron un total de seis sujetos que experimentaban un evento APTC (Antiplatelet Trialists Collaboration): tres en el grupo de febuxostat 80 mg y tres en el grupo de alopurinol. Todos los enfermos que experimentaron un evento APTC tenían antecedentes o factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Las diferencias en las tasas de acontecimientos CV no APTC adjudicados entre los grupos de tratamiento no fueron significativos (Tabla 4).

Tabla 4. Eventos adversos cardiovasculares resumidos por categoría (Becker et al., 2010)

	Febuxostat 40 mg diarios N=757	Febuxostat 80 mg diarios N=756 n(%)	Alopurinol 200/300 mg diarios N=756
Todos los eventos CV APTC			
Número de sujetos con eventos	0	3	3
Tasa (%)	0.00	0.40	0.40
IC (95%)	(0.000, 0.486)	(0.082, 1.155)	(0.082, 1.155)
Eventos CV APTC			
Muerte CV	0	0	2 (0.26)
Infarto de miocardio no mortal	0	1 (0.13)	1 (0.13)
Ictus no fatal	0	2 (0.26)	0
Todos los eventos CV no APTC			
Número de sujetos con eventos	10	9	7
Tasa (%)	1.32	1.19	0.93
IC 95(%)	(0.635, 2.416)	(0.546, 2.248)	(0.373, 1.898)
Eventos CV no APTC			
Angina	2 (0.26)	0	0
Revascularización coronaria	1 (0.13)	0	1 (0.13)
Ataque isquémico transitorio	1 (0.13)	0	1 (0.13)
Revascularización cerebral	0	0	0
Evento trombótico vascular venoso y arterial periférico	0	2 (0.26)	0
Insuficiencia cardíaca congestiva	2 (0.26)	0	1 (0.13)
Arritmia sin evidencia de isquemia	3 (0.40)	4 (0.53)	1 (0.13)
Otros eventos CV no APTC	1 (0.13)	3 (0.40)	3 (0.40)

APTC: antiplatelet trialists collaboration; CV: cardiovascular IC: interval de confianza

- Se produjo una muerte en cada grupo con febuxostat y tres en el grupo alopurinol, aunque los investigadores no consideraron que ninguna muerte estuviera relacionada con los fármacos de estudio.

4.4 Estudio EXCEL

El ensayo clínico EXCEL (*Febuxostat/Allopurinol Comparative Extension Long-term*) es un ensayo abierto de larga duración (Becker et al., 2009), multicéntrico, con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad clínica a largo plazo de febuxostat 80 mg y 120 mg y alopurinol 300 mg en sujetos que alcanzaron AUs < 6.0 mg/dL durante el tratamiento con febuxostat o alopurinol durante un máximo de 40 meses.

En total, 1.086 sujetos que habían completado previamente el estudio APEX o FACT fueron invitados a participar en el estudio actual. De los cuales, sólo 664 completaron el estudio, con una duración de tratamiento de 31 a 40 meses. La mayoría de los sujetos eran hombres y en el rango de edad de 45 a 65 años.

351 sujetos inscritos inicialmente bajo el protocolo original del estudio recibieron febuxostat 80 mg una vez al día. Durante los primeros 6 meses de tratamiento, estos sujetos podrían cambiar su dosis a 120 mg (si su AUs fue ≥ 6.0 mg/dL) y estos a su vez podrían cambiar a 80 mg para lograr concentraciones de AUs de entre 3.0 y < 6.0 mg/dL.

A raíz de una solicitud de la FDA para que se incluyera una rama de tratamiento con alopurinol, se realizó una enmienda del protocolo original y se incluyeron 735 sujetos adicionales asignados aleatoriamente en una proporción 2:2:1 para recibir febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg, o alopurinol 300 o 100 mg diarios. La asignación a una dosis de alopurinol fue determinada por la función renal.

Durante los dos primeros meses del estudio los sujetos recibieron naproxeno o colchicina para reducir el riesgo de brotes de gota.

En cada visita se evaluó la variable primaria de eficacia, que fue la proporción de sujetos con AUs < 6.0 mg/dL. Las variables de eficacia secundaria incluyeron la reducción porcentual del AUs basal; la proporción de sujetos con AUs disminuyendo a < 6.0 mg/dL en todos los cambios del tratamiento; la reducción de la incidencia de brotes de gota que requieren tratamiento; reducción porcentual del número de tofos en sujetos con tales nódulos, y reducción del tamaño o desaparición del índice de tofos.

Se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- Después de 1 mes de tratamiento inicial, el 81% y el 87% de los sujetos que recibieron 80 mg y 120 mg de febuxostat, respectivamente, alcanzaron AUs < 6.0 mg/dL, pero sólo un 46% de los sujetos que recibieron alopurinol.

- La media del porcentaje de reducción del AUs en la última visita con respecto a la basal fue del 47%, 53% y 32%, para febuxostat 80, 120 y alopurinol, respectivamente.
- El fracaso para alcanzar AUs < 6.0 mg/dL en la terapia inicial resultó en un cambio de tratamiento en 22%, 8% y 57% de los sujetos que inicialmente recibieron febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg, y alopurinol, respectivamente.
- Más sujetos inicialmente aleatorizados a alopurinol requirieron reasignación de terapia para lograr AUs < 6.0 mg/dL en comparación con sujetos que recibieron febuxostat.
- Después de la reasignación de terapia, > 80% de todos los sujetos restantes mantuvieron el criterio principal de eficacia de AUs < 6.0 mg/dL en cada visita.
- La resolución basal de tofos se alcanzó en un 46%, 36% y 29% de los sujetos mantenidos con febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg y alopurinol, respectivamente.
- Para los resultados de seguridad se realizó un ajuste teniendo en cuenta el tiempo de exposición a cada fármaco, ya que fue mucho mayor el tiempo de exposición a febuxostat. Se observaron efectos adversos graves en 161 pacientes. Las tasas de efectos adversos graves fueron 11, 9 y 12 eventos por 100 pacientes-año de exposición a febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg y alopurinol, respectivamente.
- Los eventos cardíacos fueron los efectos adversos graves observados con mayor frecuencia. Las tasas de dichos eventos cardíacos fueron comparables entre los tres grupos, tanto en el porcentaje de sujetos que los sufrieron (4%, 2% y 3%, para febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg, y alopurinol, respectivamente) como en las tasas ajustadas por tiempo de exposición. Un total de 48 enfermos presentaron eventos cardíacos graves. Todos ellos presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular y/o otros factores de riesgo (como un IMC ≥ 30 kg/m², hipertensión, hiperlipidemia). Los investigadores no consideraron relacionados con el tratamiento ninguno de los efectos adversos cardiovasculares graves.
- A lo largo del estudio murieron 7 sujetos en el grupo de febuxostat 80 mg y 3 en febuxostat 120 mg. Seis muertes fueron atribuidas a eventos cardiovasculares, pero todas ocurrieron en sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular y no fueron relacionadas con los fármacos, según criterios de los investigadores.

4.5 Estudio FOCUS

El ensayo clínico FOCUS (*Febuxostat Open-label Clinical Trial of Urate-Lowering Efficacy and Safety*), es un ensayo abierto de larga duración (Schumacher et al., 2009), multicéntrico, con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con febuxostat a largo plazo.

Estudio de 5 años de duración, cuyos sujetos (116) habían completado un estudio previo de 28 días de fase II. La edad media de los sujetos fue de 53.3 años y la media basal de AUs (determinada en el momento de la incorporación al estudio doble ciego inicial de fase II de 4 semanas) fue de 9.7 mg/dL (el 35% de los sujetos presentaron niveles de ≥ 10 mg/dL y el 76% fueron hiperuricémicos).

Cada sujeto recibió inicialmente 80 mg de febuxostat al día durante 4 semanas. En el período comprendido entre las semanas 4 y 24, la dosis de febuxostat podría ajustarse entre 40, 80 o 120 mg al día para mantener la AUs entre 3.0 y < 6.0 mg/dL.

Todos los sujetos recibieron profilaxis con colchicina durante las primeras 4 semanas.

Se realizaron visitas de seguimiento en las semanas 2 y 4, y luego cada 4 semanas hasta la semana 56. Las visitas durante los años 2 a 5 tuvieron lugar cada 8 semanas, excepto la visita de fin de año, que fue 4 semanas después de la visita anterior. El 50% de los sujetos interrumpieron prematuramente el ensayo.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que consiguió y mantuvo los niveles AUs < 6.0 mg/dL. La variable secundaria de eficacia fue la reducción porcentual respecto al valor basal AUs. Otras variables de eficacia adicionales incluyeron la proporción de sujetos con AUs < 5.0 y < 4.0 mg/dL, la proporción de sujetos que requieren tratamiento para el brote de gota y la resolución de tofos palpables en aquellos pacientes con enfermedad tofácea.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

- Entre 116 sujetos inicialmente incluidos, se realizaron ajustes de dosis para 44 (38%) sujetos. Como resultado, 8 sujetos recibieron febuxostat 40 mg, 79 recibieron 80 mg y 29 recibieron dosis de mantenimiento diario de 120 mg.
- En la Semana 260 (5 años), el 93% de todos los sujetos que permanecieron en el estudio presentaron AUs < 6.0 mg/dL. En general, AUs en la visita final fue < 6.0 mg/dL en el 83% de todos los sujetos.
- La proporción de pacientes que alcanzaron concentraciones de AUs < 6.0 mg/ dL fue de 78%, 76%, 84% y 90% durante los 4 años, respectivamente.
- Las reducciones porcentuales basales en la visita final desde el inicio fueron del 49,2%, 47,1% y 50,7% para las dosis de febuxostat de 40, 80 y 120 mg, respectivamente.
- De 26 sujetos con tofos al inicio, la resolución fue alcanzada en 18 de ellos en la visita final.

- El porcentaje de sujetos con función renal normal que alcanzaron AUs < 6.0 mg/dL fue del 72-92% en comparación con el 75-97% en sujetos con insuficiencia renal, por lo que no hubo una diferencia significativa.
- Se notificaron efectos adversos graves en el 18% de los sujetos; la mayoría causó la hospitalización del paciente. Cinco sujetos sufrieron fibrilación auricular mientras estaban en tratamiento con febuxostat 80 mg/día; la fibrilación auricular fue la reacción adversa grave notificada con más frecuencia. A pesar de ello, los investigadores no atribuyeron ninguno de los efectos adversos graves al fármaco del estudio. No se produjo ningún infarto de miocardio.
- No se notificaron muertes durante el estudio.

4.6 Estudio CARES

Durante el desarrollo clínico de febuxostat, se han hecho ensayos clínicos en más de 5.000 pacientes con gota en los que se ha comparado con alopurinol. En dichos estudios, se ha sugerido una tasa moderadamente más elevada de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con febuxostat comparado con alopurinol. A raíz de estos datos, la FDA requirió la realización de un ensayo clínico de diseño adecuado para comprobar si febuxostat era no inferior a alopurinol respecto a la aparición de eventos cardiovasculares importantes en pacientes con gota y enfermedad cardiovascular previa.

Así, se puso en marcha el estudio CARES (*Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Comorbidities*), un estudio de fase IV multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad (White et al., 2018).

Se incluyeron 6.190 pacientes de entre 58-71 años con diagnóstico de gota (nivel de urato sérico de al menos 7.0 mg/dL, o de al menos 6.0 mg/dL con gota controlada inadecuadamente, tras un periodo de lavado de 1 a 3 semanas de terapias de gota previas) y antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (infarto de miocardio, hospitalización por angina de pecho inestable, revascularización cardíaca o cerebrovascular, ictus, hospitalización por accidente isquémico transitorio, patología vascular periférica, diabetes mellitus con evidencia de patología micro/macrovascular asociada).

Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos para recibir febuxostat o alopurinol una vez al día. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el aclaramiento de creatinina estimado al inicio del estudio (≥ 60 ml por minuto vs 30 - 60 ml por minuto).

- Grupo 1: 3.092 pacientes recibieron alopurinol (la dosis se modificó de acuerdo con la función renal). El 21,8% de los pacientes recibieron 200 mg, el 44,6% recibió 300 mg, 25,2% recibió 400 mg, 4,3% recibió 500 mg, y 4,1% recibió 600mg.
- Grupo 2: 3.098 pacientes recibieron febuxostat (la dosis de febuxostat no se modificó según la función renal). El 61,0% de los pacientes recibieron 40 mg y el 39,0% recibió 80 mg.

Todos los pacientes recibieron profilaxis durante los primeros 6 meses con colchicina, naproxeno o prednisona.

La variable principal del estudio fue una variable compuesta, que incluía la aparición de cualquiera de estos eventos, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, muerte cardiovascular o angina de pecho inestable que requiera revascularización coronaria urgente. El margen de no inferioridad preespecificado para la razón de riesgo en la variable principal fue de 1.3.

Las variables secundarias de seguridad incluyeron una variable compuesta que comprendía infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte cardiovascular, así como cada uno de los componentes individuales de la variable primaria.

La mediana de duración de la exposición a febuxostat fue de 728 días, y la de alopurinol fue de 719 días. La mediana de duración del seguimiento fue de 968 días en el grupo de febuxostat y 942 días en el grupo de alopurinol.

Los resultados más importantes del estudio fueron:

- Un total de 6.190 pacientes fueron aleatorizados y seguidos durante un promedio de 32 meses (máximo, 85 meses). El 45,0% de los sujetos no completó todas las visitas y se interrumpió el tratamiento de forma prematura en el 56,6%.
- El tratamiento con febuxostat dio lugar a tasas generales de eventos CV importantes similares a las asociadas con el tratamiento con alopurinol en pacientes con gota que tenían enfermedad CV coexistente. Así, se produjo un acontecimiento terminal primario (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, o revascularización urgente debido a angina inestable) en valores similares en ambos grupos; 335 pacientes (10,8%) en el grupo de febuxostat y 321 pacientes (10,4%) en el grupo de alopurinol (HR 1.03; IC 95% 0.87-1.23, P=0.002 para la no inferioridad) (figura 3 A).

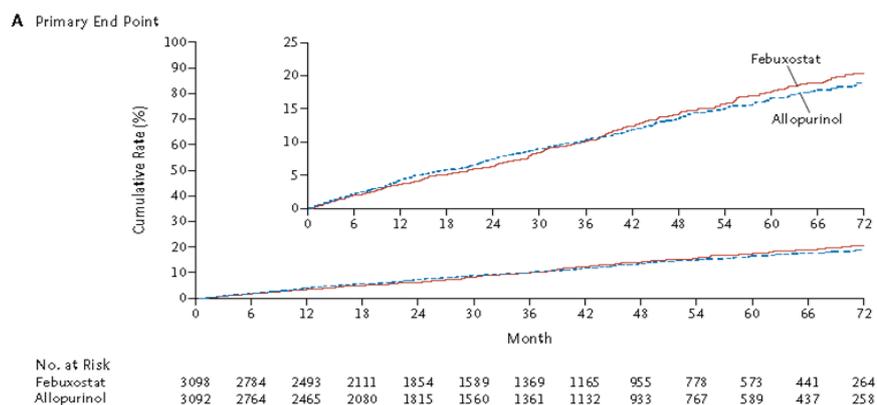


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la variable principal (White et al., 2018). Tiempo hasta el primer evento cardiovascular primario

- El riesgo de muerte por cualquier causa fue mayor en el grupo de febuxostat (7.8%) que en el alopurinol (6.4%) (HR 1.22; IC 95% 1.01-1.47, P= 0.03) (figura 4 C). Asimismo, el riesgo de muerte por evento cardiovascular también fue mayor en el grupo de febuxostat (4.3%) que en alopurinol (3.2%) (HR 1.34; IC 95% 1.03-1.73, P=0.04) (figura 4 B). En ambos casos, las diferencias fueron estadísticamente significativas.

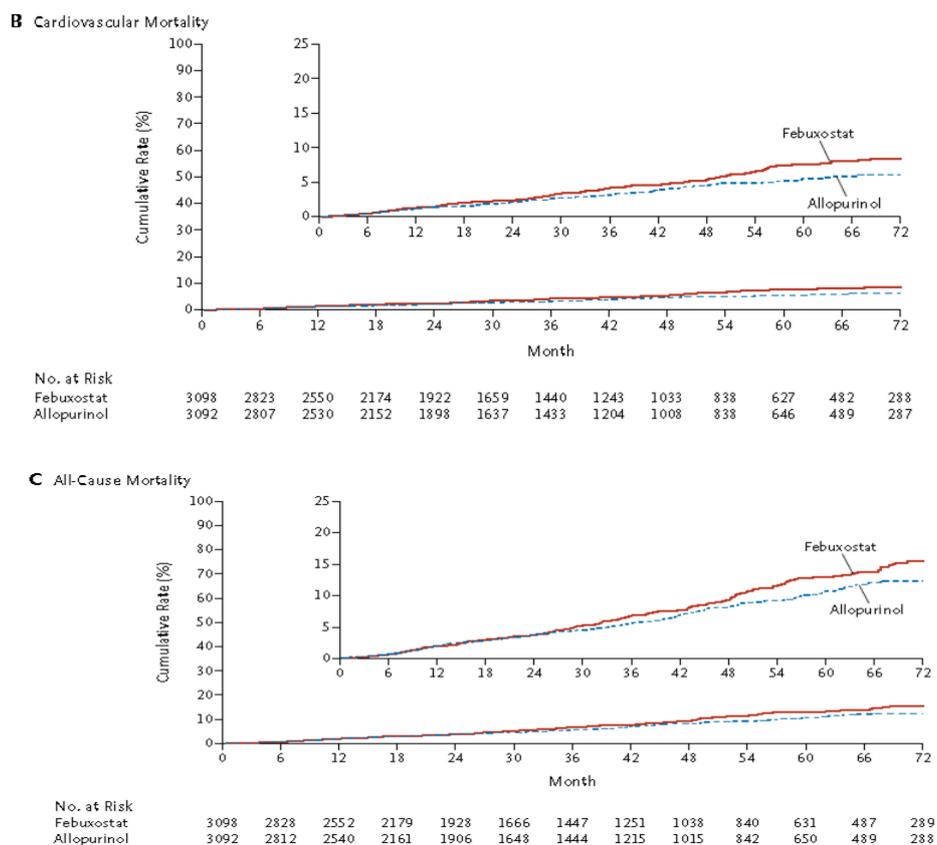


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para las variables muerte por causa cardiovascular (B) y muerte por cualquier causa (C) (White et al., 2018).

- Otros acontecimientos secundarios fueron similares en ambos grupos, con los siguientes resultados: infarto de miocardio no mortal 3,6% en el grupo de febuxostat frente a 3,8% en el grupo de alopurinol (HR 0.93 IC 95% 0.72-1.21); ACV no mortal 2,3% frente a 2,3% (HR 1.01 IC 95% 0.73-1.41); y revascularización urgente debida a angina inestable 1,6% frente a 1,8% (HR 0.86 IC 95% 0.59-1.26).
- Entre las causas de muerte cardiovascular, la muerte cardíaca súbita fue la más prevalente, apareciendo en 83 pacientes (2,7%) en el grupo de febuxostat y 56 pacientes (1,8%) en el grupo de alopurinol.
- Las tasas de hospitalización por eventos CV (insuficiencia cardíaca, ingresos hospitalarios por arritmias no asociadas con isquemia, eventos tromboembólicos venosos y hospitalización por ataques isquémicos transitorios) fueron similares en los dos grupos.

Los autores del estudio concluyeron que, en pacientes con gota y enfermedad cardiovascular mayor coexistente, el febuxostat no fue inferior al alopurinol con respecto a las tasas de eventos adversos cardiovasculares, pero la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular fueron mayores con febuxostat que con alopurinol.

4.7 Estudio FAST

Al igual que ocurrió en Estados Unidos, donde la FDA requirió la realización de un estudio de seguridad de febuxostat en pacientes con gota y enfermedad cardiovascular, en Europa, The European Union Risk Management Plan for Febuxostat (V.2.0; 19 February 2008) indicó que, como parte del plan de farmacovigilancia postmarketing de febuxostat, se debía realizar un estudio para evaluar igualmente la seguridad cardiovascular de dicho fármaco. Para cumplir con estos requerimientos se diseñó un amplio estudio de seguridad para comparar el tratamiento de pacientes con hiperuricemia sintomática en tratamiento con febuxostat frente a alopurinol (estudio FAST (*Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial*)).

Se trata pues de un estudio fase IV prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego de evaluación final (PROBE). Este estudio se está realizando actualmente y los resultados se esperan para el segundo trimestre de 2020 (MacDonald et al., 2014).

Los pacientes seleccionados son randomizados a febuxostat o alopurinol y serán seguidos durante un mínimo de 3 años. Se incluyen pacientes \geq de 60 años que estén tomando alopurinol de forma crónica (definido como 60 días o 2 o prescripciones de alopurinol en los últimos 6 meses) y tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. La randomización se

estratificó en función de los eventos cardiovasculares previos (infarto agudo de miocardio, ictus o necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica).

Los pacientes se asignaron al azar para continuar con alopurinol o recibir febuxostat:

- Grupo 1: pacientes que continúan con alopurinol. La dosis de alopurinol se ha de optimizar en pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos (si el AU_s es superior a 6.0 mg/dL, la dosis diaria de alopurinol se incrementa 100mg). Los niveles de AU_s son revisados después de dos semanas con la dosis más alta y este proceso se repite hasta que se logra el propósito o se alcanza la dosis máxima tolerada de alopurinol. Del mismo modo se titula la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- Grupo 2: pacientes que reciben febuxostat. Se inicia a dosis de 80 mg diarios con posibilidad de aumentar a 120 mg diarios si el AU_s está por encima del objetivo (6.0 mg/dL) en un control de 2 semanas.

Todos los pacientes reciben profilaxis con colchicina o alternativas como AINE y serán seguidos durante un promedio de 3 años.

La variable principal es el tiempo hasta la primera ocurrencia de cualquiera de los eventos cardiovasculares incluidos en la variable compuesta del Anti-Platelet Trialists Collaboration (APTC): hospitalización por infarto agudo de miocardio no mortal/biomarcadores positivos de síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular no mortal (tanto si requiere hospitalización, no hospitalizado o si sucede durante una hospitalización) o muerte por causa cardiovascular.

Algunas de las variables secundarias serán todas causas de mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, angina inestable, nueva o que empeora, revascularización coronaria o cerebral, ataque isquémico transitorio, paro cardíaco no mortal, evento trombotico vascular venoso y periférico y arritmia sin evidencia de isquemia.

Los datos de este estudio serán muy importantes cuando se completen y ayudarán a establecer la seguridad CV de febuxostat y alopurinol en una población con alto riesgo CV.

5. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica, podemos concluir:

1. Diversos estudios han demostrado que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (incluyendo el infarto agudo de miocardio y el ictus).

2. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las tasas generales de eventos adversos entre febuxostat y alopurinol en los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con gota
3. Los eventos adversos más graves observados en pacientes en tratamiento con febuxostat en los ensayos clínicos han sido los cardiovasculares. En los estudios a corto plazo se registró una mayor tasa de eventos cardiovasculares y muertes con febuxostat que con alopurinol a dosis fijas y, pese a que las diferencias no fueron significativas, la Agencia Europea del Medicamento estableció un plan de riesgos para determinar su perfil definitivo de riesgo cardiovascular.
4. Posteriormente, el único estudio a largo plazo realizado hasta la fecha para valorar la seguridad cardiovascular de febuxostat en relación con alopurinol en sujetos con gota y enfermedad cardiovascular previa, concluye que hay un aumento significativo del riesgo de mortalidad con febuxostat comparado con los pacientes tratados con alopurinol.
5. Por otro lado, a todas las dosis estudiadas, febuxostat demostró ser más eficaz que la dosis máxima de alopurinol (300 mg/día) para reducir el urato sérico.
6. En sujetos con insuficiencia renal leve/moderada, diferentes dosis de febuxostat fueron más eficaces que el alopurinol e igualmente seguras.
7. El alopurinol debe seguir siendo el fármaco de primera línea para tratar a pacientes con gota crónica, pero podría traducirse en un control menos eficaz del ácido úrico.

Los profesionales sanitarios deben considerar esta información de seguridad y decidir, ya sea para iniciar o para continuar el tratamiento con febuxostat en pacientes con gota y enfermedad cardiovascular valorando el beneficio-riesgo, con el objetivo de aumentar la seguridad de los pacientes. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar las diferencias en términos de tasas de mortalidad entre febuxostat y alopurinol.

Actualmente se están desarrollando ensayos de seguridad cardiovascular de febuxostat y cuando sus resultados estén disponibles, arrojarán más luz sobre este campo, además la eficacia del febuxostat en pacientes con insuficiencia renal es prometedora y debe de ser más estudiada.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78947/FT_78947.html
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68435/FT_68435.html
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/38501/FT_38501.html
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109564004/FT_109564004.html
5. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63480/FT_63480.html
6. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83110/FT_83110.html
7. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49386/FT_49386.html
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00170001/FT_00170001.html
9. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151080003/FT_1151080003.html
10. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular. 2019. [Consultado en abril 2020]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/febuxostat-no-recomendado-en-pacientes-con-gota-y-antecedentes-de-enfermedad-cardiovascular/>

11. Álvarez B, Alonso JL. Hiperuricemia y gota : el papel de la dieta. *Nutr hosp.* 2014; 29(4): 760–70.
12. Becker M, Schumacher H, Espinoza L, Wells A, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: The CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2): 16–8.
13. Becker M, Schumacher H, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol.* 2009; 36(6): 1273–82.
14. Becker M, Schumacher H, Wortmann R, MacDonald P, Eustace D, Palo W, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005; 353(23): 2450–61.
15. Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. Treatment Options for Gout. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(13): 215-22.
16. Finch A, Kubler P. The management of gout. *Aust Prescr.* 2016; 39(4): 119–22.
17. Food and Drug Administration. La FDA evaluará el aumento del riesgo de muerte por causas cardíacas y de muerte por cualquier causa con el medicamento para la gota febuxostat (Uloric). 2017. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-evaluara-el-aumento-en-el-riesgo-de-muerte-por-causas-cardiacas-y-de-muerte-por-cualquier>
18. Gómez-Puerta JA. Gota: nuevos conceptos patogénicos y nuevos agentes terapéuticos. *Rev Colomb Reumatol.* 2011; 18(3): 163–74.
19. González Feroso M. Artritis gotosa e hiperuricemia. 2013. Guía Fisterra [Consultado en marzo 2020]. Disponible en <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/artritis-gotosa-hiperuricemia/>
20. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology.* 2007; 46(8): 1372–4.

21. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* 2012; 64(10): 1431–46.
22. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64(10): 1447–61.
23. Lindsey M, Seoyoung K. Gout: a review of non-modifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015; 40(4): 581–604.
24. MacDonald T, Ford I, Nuki G, Mackenzie I, De Caterina R, Findlay E, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): A large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open.* 2014; 4(7): 1–7.
25. Pascual E, Siviera F. Hiperuricemia y gota. *IT del Sistema Nacional de Salud.* 2009; 33(4): 110–15.
26. Peral M, Calabuig I, Andrés M. Nuevas evidencias en el manejo de la gota. *Rev. Sociedad Val. Reuma.* 2018; 7(4): 12–6.
27. Pérez Ruíz F. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. *Sociedad Española de Reumatología*; 2013. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/gpc/guia-de-practica-clinica-para-el-manejo-de-la-gota/>
28. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res.* 2017; 8(5): 495–511.
29. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): 29–42.
30. Sánchez A, Faus MJ. Hiperuricemia y gota. *Pharm Care Esp.* 2004; 23(5): 82-9.
31. Sancho T, Bernardino I, García J. Un paciente con hiperuricemia. *Med Integr.* 2000; 35(3): 100–11.
32. Schumacher H, Becker M, Lloyd E, MacDonald P, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology.* 2009; 48(2): 188–

94.

33. Schumacher H, Becker M, Wortmann R, MacDonald P, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Care Res.* 2008; 59(11): 1540–8.

34. White W, Saag K, Becker M, Borer J, Gorelick P, Whelton A et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018; 378(13): 1200–10.

35. Williams P. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr.* 2014; 87(5): 1480-1487.

36. Yen FS, Hsu CC, Li HL, Wei JC, Hwu CM. Urate-Lowering Therapy May Prevent the Development of Coronary Artery Disease in Patients With Gout. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7 (63): 1-11.

37. Zhang M, Solomon D, Desai R, Kang E, Liu J, Neogi T, et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2018; 138(11): 1116–26.

38. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(10): 1312–24.

39. Zhao L, Cao L, Zhao T, Yang X, Zhu X, Zou H, et al. Cardiovascular events in hyperuricemia population and a cardiovascular benefit-risk assessment of urate-lowering therapies : a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J.* 2020; 133(8):982-93.

40. Zhu Y, Pandya B, Choi H. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007 – 2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10): 3136–41.